

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-202781

(43) 公開日 平成9年(1997)8月5日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 313/00			C 0 7 D 313/00	
A 6 1 K 31/365	ADU		A 6 1 K 31/365	ADU

審査請求 未請求 請求項の数1 OL (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平8-10499	(71) 出願人	000001856 三共株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
(22) 出願日	平成8年(1996)1月25日	(72) 発明者	柴田 智之 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
		(72) 発明者	及川 鉄男 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
		(72) 発明者	小林 知雄 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 大野 彰夫 (外2名) 最終頁に続く

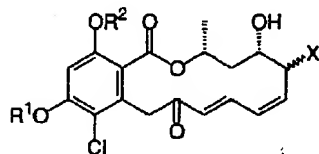
(54) 【発明の名称】 ラディシコール誘導体

(57) 【要約】

【課題】優れた抗腫瘍活性を有する化合物を提供することを目的とする。

【解決手段】一般式

【化1】



(式中、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は水素原子又はアシル基を示し、Xはハロゲン基、ヒドロキシ基又は低級アルコキシ基を示す。) で示される化合物。

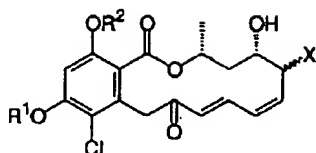
1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

【化1】



(式中、R¹ 及び R² は水素原子又はアシル基を示し、Xはハロゲノ基、ヒドロキシ基又は低級アルコキシ基を示す。) で示される化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は優れた抗腫瘍活性を有する新規なラディシコール誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】ラディシコールはin vitroで抗腫瘍活性を示すことが知られており(特公昭43-8718)、また、そのフェノール性水酸基を種々のアシル基で修飾した誘導体がin vivoにおいても抗腫瘍活性を示すことが知られている(特開平4-226991)。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】ラディシコールのエポキシ基を開環した誘導体については知られていなかった。

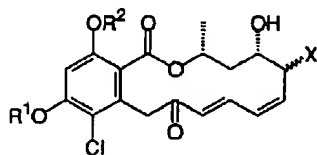
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、ラディシコールのエポキシ基を開環すべく検討を重ねた結果、酸の存在下、求核剤でエポキシ基を開環した化合物が得られ、該化合物が優れた抗腫瘍活性を有することを見出し、本発明を完成した。

【0005】本発明の優れた抗腫瘍活性を有する新規なラディシコール誘導体は、一般式(1)

【0006】

【化2】



40

\*

番号	R¹	R²	X
1	H	H	Cl
2	H	H	OMe
3	H	H	OH
4	H	H	Br
5	n-C₁₅H₃₁CO	n-C₁₅H₃₁CO	Cl

\* 【0007】を有する化合物である。

【0008】上記一般式(1)において、R¹ 及び R² は水素原子又はアシル基を示し、Xはハロゲノ基、ヒドロキシ基又は低級アルコキシ基を示す。

【0009】前述したR¹ 及び R² のアシル基としては、アセチル基、ヘプタノイル基、パルミトイル基、ベンゾイル基等があげられ、好適にはパルミトイル基である。

【0010】前述したXのハロゲノ基としては、クロロ基、プロモ基等があげられ、好適にはクロロ基である。

【0011】前述したXの低級アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基等があげられ、好適には、メトキシ基である。

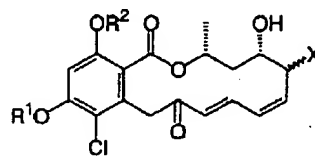
【0012】本発明の化合物(1)には、置換基Xが結合する炭素の立体化学により2種の異性体が存在するが、本発明においては、そのいずれも含有する。

【0013】本発明に含まれる具体的な化合物を以下に例示するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0014】なお、表中、Meはメトキシ基を、Acはアセチル基を、Bzはベンゾイル基を示す。

【0015】

【化3】



【0016】

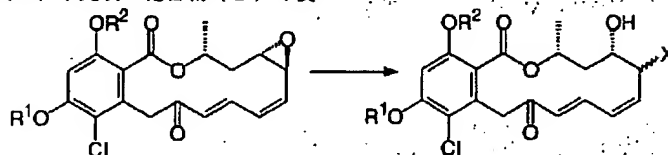
【表1】

3				
6	Ac	Ac	Cl	
7	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> CO	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> CO	Cl	
8	Bz	Bz	Cl	
9	n-C <sub>15</sub> H <sub>31</sub> CO	H	Cl	
10	H	n-C <sub>15</sub> H <sub>31</sub> CO	Cl	
11	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> CO	n-C <sub>15</sub> H <sub>31</sub> CO	Cl	

上記例示化合物のうち、好適なものとしては、1及び5番の化合物があげられる。

【0017】

【発明の実施の形態】次に、本発明の化合物(1)の製\*



【0019】本発明の化合物(1)は、公知化合物(2)であるラディシコール又はジアシルラディシコールを酸の存在下、求核剤で処理することにより製造することができる。

【0020】使用される酸としては、塩酸、臭化水素酸、過塩素酸等があげられ、好適には、塩酸、過塩素酸があげられる。

【0021】使用される求核剤としては、塩酸、水、メタノール等があげられる。

【0022】反応温度は-10℃乃至40℃であり、好適には、0℃乃至室温である。

【0023】反応時間は化合物、反応温度等により変化するが、通常、30分乃至12時間であり、好適には1時間乃至8時間である。

【0024】反応終了後、目的化合物は、常法、例えば反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤例えば酢酸エチル等で抽出し、抽出液より溶剤を留去した残渣をクロマトグラフィー及び再結晶の組合せにより精製することにより得られる。

【0025】本発明の化合物(1)の投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口投与又は注射剤若しくは坐剤等による非経口投与をあげることができる。これらの製剤は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、矯味矯臭剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。その使用量は症状、年齢等により異なるが1日1~200mg体重、好適には1日1~100mg体重を通常成人に対して、1日1回又は数回に分けて投与することができる。

【0026】以下に実施例をあげ、本発明を更に具体的に説明する。

【0027】

【実施例】

(実施例1)

\* 造方法について説明する。

【0018】

10 【化4】

※5-クロロ-6-(7-クロロ-8,10-ジヒドロキシ-2-オキソ-3,5-ウンデカジエニル)-β-レゾルシン酸-μ-ラクトン

ラディシコール(5.50g)の1,4-ジオキサン(165ml)溶液に1規定塩酸(45.3ml)を加え室温で4時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し水を加えて酢酸エチルにて抽出した。集めた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後に酢酸エチルを減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(230~400 meshシリカゲル25g、ヘキサン：酢酸エチル=1:2にて溶出)により粗精製した。得られた粗精製物を逆相カラムクロマトグラフィー(ナカライテスク社製、Cosmosil 75 C18-OPN、水=メタノール8:2~7:3で溶出)により精製し、更に水-メタノールより再結晶を行うことにより、目的化合物(319mg)を得た。(融点115~117℃)

NMR スペクトル(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.37(3H, d, J=6.4Hz), 1.79-1.95(2H, m), 3.60(1H, d, J=16.0Hz), 3.98(1H, m), 4.03(1H, d, J=16.0Hz), 5.10(1H, dd, J=10.1, 5.0Hz), 5.28(1H, m), 5.44(1H, m), 5.78(1H, m), 6.03(1H, d, J=16.1Hz), 6.26(1H, m), 6.56(1H, s), 7.12(1H, dd, J=16.1, 11.2Hz), 10.11(1H, s), 10.56(1H, s)。

40 【0028】(実施例2)

5-クロロ-6-(8,10-ジヒドロキシ-7-メトキシ-2-オキソ-3,5-ウンデカジエニル)-β-レゾルシン酸-μ-ラクトン

ラディシコール(134mg)のメタノール(2.50ml)溶液に1規定塩酸(1.10ml)を加え室温で2.25時間攪拌した後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後に酢酸エチルを減圧留去し、得られた残留物をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(20cm×20cm, 0.5mm厚、クロロホルム：メタノール=15:1で展

※50

開、酢酸エチル：メタノール＝10：1で溶出）により粗精製した。得られた粗精製物を高速液体クロマトグラフィー（20×250mm Cosmosil 5C18-AR、水：アセトニトリル＝8：2で溶出）により目的化合物（6mg）を得た。更に溶出（水：アセトニトリル＝7：3）を続けることにより実施例1の目的化合物（14mg）も併わせて得られた。

【0029】NMR スペクトル（270MHz, CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$  ppm）：1.47(3H, d, J=5.9Hz), 1.86-1.96(2H, m), 3.16(3H, s), 3.77(1H, d, J=16.2Hz), 3.90(1H, m), 4.33(1H, d, J=16.2Hz), 4.44(1H, dd, J=7.9, 5.9Hz), 5.45(1H, m), 5.74(1H, m), 5.94(1H, d, J=16.1Hz), 6.33(1H, m), 6.42(1H, s), 7.34(1H, dd, J=16.1, 11.2Hz)。

#### 【0030】（実施例3）

5-クロロ-6-(7, 8, 10-トリヒドロキシ-2-オキソ-3, 5-ウンデカジエニル)- $\beta$ -レゾルシン酸- $\mu$ -ラクトン

ラディシコール(520mg)の1, 4-ジオキサン-水（5ml-3ml）溶液に氷冷下70%過塩素酸(0.35ml)を加えて室温で1.5時間攪拌した後、反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後に溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝15：1で溶出）により精製し、目的化合物（107mg）を得た。

【0031】NMR スペクトル（270MHz, CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$  ppm）：1.46(3H, d, J=5.9Hz), 1.85(1H, m), 2.12(1H, m), 3.65(1H, m), 3.91(1H, d, J=15.8Hz), 4.49-4.61(2H, m), 5.46(1H, m), 5.89-6.04(2H, m), 6.14(1H, t, J=10.6Hz), 6.46(1H, s), 7.39(1H, dd, J=15.8, 10.6Hz)。

#### 【0032】（実施例4）

2, 4-O-ジバリティル-5-クロロ-6-(7-クロロ-8, 10-ジヒドロキシ-2-オキソ-3, 5-ウンデカジエニル)- $\beta$ -レゾルシン酸- $\mu$ -ラクトン

14, 16-O-ジバリティルラディシコール(6.10g)の1, 4-ジオキサン(71ml)溶液に12規定塩酸(6.05ml)を加え室温で1.5時間攪拌した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後に溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1で溶出）により粗精製し、2度の再結晶（ヘキサン-酢酸エチル、及び、ヘキサン-塩化メチレン）により精製し、目的化合物（536mg）を白色固体として得た。

【0033】NMR スペクトル（400MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm）：0.88(6H, t, J=6.8Hz), 1.21-1.47(48H, m), 1.48(3H, d, J=6.2Hz), 1.57(1H, m), 1.68-1.81(4H, m), 1.89(1H, m), 2.05(1H, m), 2.52-2.64(4H, m), 3.84(1H, m), 3.94(1H, d, J=15.8Hz), 4.38(1H, d, J=15.8Hz), 5.00(1H, dd, J=10.1, 5.9Hz),

5.24(1H, m), 5.90(1H, m), 6.02(1H, d, J=16.1Hz), 6.14(1H, t, J=10.4Hz), 7.01(1H, s), 7.36(1H, m)。

#### 【0034】（実施例5）

2, 4-O-ジバリティル-5-クロロ-6-(7-クロロ-8, 10-ジヒドロキシ-2-オキソ-3, 5-ウンデカジエニル)- $\beta$ -レゾルシン酸- $\mu$ -ラクトン

実施例4において、シリカゲルカラムクロマトグラフィーから目的物の粗精製物を溶出後、さらに流出して本実施例の目的化合物の粗精製物を得、2度の再結晶（ヘキサン-酢酸エチル及びヘキサン-塩化メチレン）により精製し、目的化合物（432mg）を白色固体として得た。

#### 【0035】NMR スペクトル（400MHz, CDCl<sub>3</sub>, $\delta$ ppm）：0.88(6H, t, J=6.8Hz), 1.18-1.48(48H, m), 1.50(3H, d, J=6.2Hz), 1.58(1H, m), 1.68-1.82(4H, m), 2.02(1H, m), 2.12(1H, m), 2.53-2.66(4H, m), 3.93(1H, d, J=16.1Hz), 3.93-4.02(1H, m), 4.32(1H, d, J=16.1Hz), 4.97(1H, dd, J=9.5, 6.6Hz), 5.52(1H, m), 5.78(1H, m), 6.03(1H, d, J=16.2Hz), 6.22(1H, m), 6.95(1H, dd, J=16.2, 11.0Hz), 7.01(1H, s)。

#### 【0036】

【発明の効果】本発明の化合物は試験管内において優れた殺細胞作用を示し、生体内において、優れた抗腫瘍活性を示し、癌の治療に有用である。

【0037】これらの効果は、試験管内分析試験又はは哺乳類（例えば、モルモット、マウス、ラット、ネコ、イヌ若しくはサル）を使用した動物の生体内試験により示すことができる。

【0038】本発明の化合物の試験管内の殺細胞作用は、例えば、下記に示した方法で行うことができる。

【0039】即ち、96穴の平底マイクロタイタープレート(NUNC)にRERF-LC-MA（ヒト肺癌） $3 \times 10^2$  cells あるいはKU-2（ヒト腎癌） $5 \times 10^2$  cells を100 $\mu$ lの懸濁液（培養液：FCS 10%含むRPMI-1640）として播き、37℃、5%CO<sub>2</sub>下で24時間培養した。その後、試験化合物を含む100 $\mu$ lの培養液を加え、37℃、5%CO<sub>2</sub>下で48時間培養した。次に200 $\mu$ lの培養液で3回洗って試験化合物を除き、37℃、5%CO<sub>2</sub>下で96時間培養した。その後、1mg/kgのMTT[3-(4, 5-ジメチル-2-チアゾリル)-2, 5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド、同仁化学研究所]試薬を50 $\mu$ l加え、37℃、5%CO<sub>2</sub>下で4時間培養後、上清を除き、150 $\mu$ lのジメチルスルホキシドを入れ5分間プレートシェイカーで攪拌し、フォルマザンを溶解させた。この溶解液のOD<sub>540nm</sub>を測定することにより得られる結果を、試験化合物を加えずに試験した対照試験の結果と比較することにより殺細胞率(%)を求め、グラフにより50%細胞増殖を抑制する濃度(IC<sub>50</sub>値)を求めることができる。

【0040】また、本発明の化合物の生体内における抗腫瘍活性は、例えば、ヒト乳癌MC2株を移植したヌード

マウスに対して、本発明の化合物を投与することにより 示すことができる。

---

フロントページの続き

(72)発明者 島崎 尚美  
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株  
式会社内